

Experimentelle Untersuchungen über
die Wirkung einiger Sedativa
auf die Feinmotorik beim Menschen

von

ELISABETH OBMANN

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Professor Dr.Dr. A.W. Forst

Experimentelle Untersuchungen
über die Wirkung einiger Sedativa
auf die Feinmotorik
beim Menschen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Obmann
aus
Cham / Opf.

München

1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Prof. Dr. R.v. Werz

Korreferent: Prof. Dr. Dr. A.W. Forst

Dekan: Prof. Dr. Schwiegl

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 10. 1959

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit!



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555215_0093

I n h a l t s ü b e r s i c h t

=====

EINLEITUNG

EXPERIMENTELLER TEIL

Beschreibung der Methode

Vorperiode

Pharmakologische Versuche

Statistische Aufbereitung der Versuche

Ergebnisse

Placebo

Coffeinum purum

Atosil

Kombinationen von Beruhigungsmitteln plus Coffein

1) Ergaloid plus Coffein

2) Bellergal plus Coffein

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

LEBENS LAUF

EINLEITUNG

Auf dem Wege zu der allseits geforderten präventiven Zahnheilkunde von morgen werden nicht nur wirtschaftliche Hindernisse durch fällige Reformen der Sozialversicherung zu überwinden sein, sondern es wird vor allem auch die "Angst vor dem Zahnarzt" abgebaut werden müssen, die heute immer noch große Bevölkerungskreise davon abhält, sich regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und rechtzeitiger Behandlung zu unterziehen. Dabei wird sich die Zahnheilkunde neben der Aufklärung der Patienten, also neben dem Apell an die Vernunft, auch aller jener pharmakologischen Hilfsmittel bedienen müssen, die auf arzneilichem Wege eine Verminderung der Furcht vor Behandlungsschmerzen versprechen.

Während es noch bis vor kurzem so schien, als seien hierzu nur analgetisch wirkende Mittel geeignet, haben sich neuerdings mit dem Wandel der Einsichten in das Schmerzgeschehen die Anschauungen geändert, und neue Wege sich eröffnet: Einmal haben die Bemühungen um die Methodik der Schmerzmesung (Algesimetrie) die Problematik der Schmerzgenese und die Bedeutung der sogenannten "Schmerzbewertung" für das Schmerzerlebnis dargetan und damit die praktisch längstbekannte Rolle des seelischen Faktors erneut unterstrichen. Zum anderen scheint sich möglicherweise ein viel direkterer Weg zur Bekämpfung der Behandlungsangst zu eröffnen, dank einer Gruppe neuer Arzneimittel, der sogenannten Tranquilizer oder

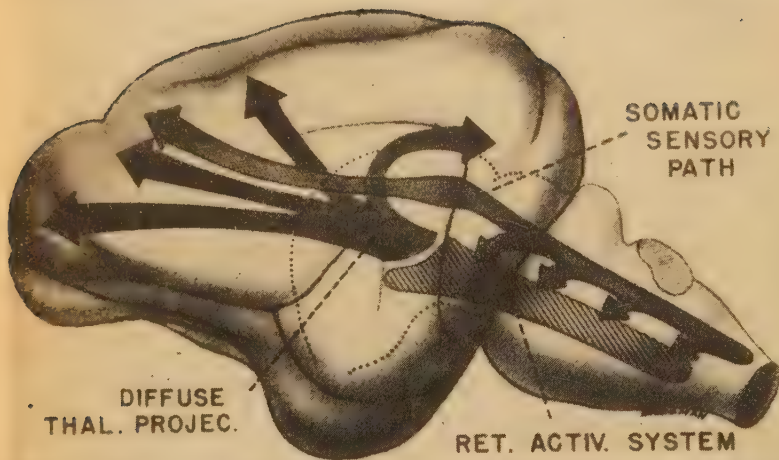
Ataraktika (von Ataraxia = Unerschütterbarkeit, F a b i n g ¹⁾ 1955), die ohne Umweg über die Schmerzbeeinflussung unmittelbar seelische Wirkungen entfalten und geeignet sein sollen, insbesondere Angst- und Spannungszustände zu beseitigen. Indem sie dem Patienten eine gewisse Gleichgültigkeit, bzw. eine wohltätige Distanz zu den ihn quälenden emotionalen Inhalten verleihen, führen sie gleichsam eine affektive Resonanzdämpfung herbei, die für verschiedenste therapeutische Zwecke, in erster Linie natürlich für die Behandlung erregter psychiatrisch Kranker sowie von Patienten mit Angstzuständen und abnormer emotionaler Spannung ausgenutzt werden kann. Die Berechtigung zur Abgrenzung dieser Arzneimittelgruppe von den älteren Sedativa wird im allgemeinen darin erblickt, daß die Ataraktika oder "Psychosedativa", wie man sie auch nennt (M ö l l e r ²⁾), im Idealfall bestimmte Hirngebiete dämpfen sollen, ohne Müdigkeit bzw. - in großen Dosen - narkotische Wirkungen hervorzurufen. Für ihre Anwendung in der ambulanten zahnärztlichen Praxis wäre dieses Freibleiben des Sensoriums eine absolute Voraussetzung, da der Patient imstande sein muß, den Heimweg unmittelbar nach der Behandlung auch ohne Begleitperson anzutreten und unter Umständen sogar ein Fahrzeug ohne Verkehrsgefährdung zu lenken.

Da diese Kennzeichnung für einzelne Mittel (z.B. für das Meprobamat, möglicherweise auch für eine Reihe weiterer Stoffe) wirklich zuzutreffen scheint, ist man zur Zeit reichlich damit beschäftigt, befriedigende Erklärungen für diese selektive Dämpfung der Emotionalsphäre zu suchen, obwohl sie für viele

andere angepriesene Mittel noch keineswegs erwiesen ist.

Im Ganzen ist für diese Stoffe charakteristisch, daß ihre klinische Anwendung der pharmakologischen Prüfung weit vorausgeeilt ist, was bei ihrer wirtschaftlichen Bedeutung nur zu verständlich erscheint. Eine summarische Besprechung dieser Gruppe, deren Abgrenzung keineswegs klar ist, kann deshalb gegenwärtig nur mit großem Vorbehalt erfolgen:

Zur Zeit herrscht im wissenschaftlichen Schrifttum die Auffassung vor, daß die Wirkung der psychotropen Substanzen (N o r t o n S.) ³⁾, wie sie auch genannt werden, auf einer elektiven oder doch überwiegenden Dämpfung des aufsteigenden extralaminären Relais-Systems beruht, das, im Hirnstamm beginnend; als reticuläres bzw. thalamocorticales Projektions-system bezeichnet wird. Es wurde besonders von M a g o u n ⁴⁾ und M o r u z z i ⁵⁾ gezeigt, daß es für den mit der Wahrnehmung verbundenen Wachzustand verantwortlich zu sein scheint. Während die klassischen sensorischen Bahnen jeweils einer bestimmten Sinnesmodalität dienen und via medianer oder lateraler Schleife zu umschriebenen sensorischen Rindenfeldern ziehen, ist das "zentrencephale Aktivierungssystem", wie es auch genannt wird, unspezifisch. Es wird durch Kollateralen des klassischen sensorischen Systems (siehe kurze Pfeile der Abbildung) in Tätigkeit versetzt und strahlt seine Energie via Sub- und Hypothalamus diffus in die Rinde aus.



Schema des zentrencephalen Aktivierungs-Systems nach E.E. King ¹³⁾

Dort tritt sie elektroenzephalographisch in Form zweier Phänomene in Erscheinung, die meist als "Arousal-reaction" (auch "awakening-reaction" oder "activation-pattern", bzw. "blocking-pattern"), bzw. als "recruiting-reaction" bezeichnet werden. Erstere stellt den hirnelektrischen Ausdruck für eine Art Aufweckreaktion dar, die durch verschiedene Sinneseindrücke (wie Berührung, Lärm, Schmerzreize) wie auch durch direkte elektrische Reizung der Substantia reticularis sowie des Thalamus und Hypothalamus ausgelöst werden kann. Dabei tritt anstelle der langsamen Wellen und "Spindeln" des Ruhe-EEG eine frequente, niedervoltige Tätigkeit über weite Gebiete der Hirnrinde, die je nach Reizstärke sekunden- oder minutenlang anhält. Ein der Aufweckreaktion mindestens sehr ähnliches Bild kann übrigens auch durch Injektion von Acetylcholin in die Carotis interna erzielt werden.

In einer großen Reihe tierexperimenteller Arbeiten, die sich noch ständig vermehren, konnte nun gezeigt werden, daß viele Stoffe, die man zu den Ataraktika zählt, die hirnelektrische Weckreaktion verhindern. Diese, wie man vielfach

annimmt, elektive dämpfende Wirkung auf das Aktivierungssystem (activating system) soll nach F r e n c h ⁶⁾ auf dessen Reichtum an interneuronalen Synapsen beruhen. Man erklärt sich also die spezifische Empfindlichkeit dieser im Hirnstamm gelegenen Relaisstationen gegen die Psychosedativa als eine Erschwerung der intersynaptischen Erregungsübertragung, bzw. als ein Dekrement der Erregungsleitung, wie man es ähnlich auch im Rückenmark schon vom Myanesin (Mephenesin) her kannte, einem zentralangreifenden Relaxans, welches in geeigneter Dosierung nur den kontralateralen Streckreflex (als polysynaptischen Reflex) lähmt, während es den homolateralen monosynaptischen Patellarsehnenreflex unbeeinflusst läßt.

Aufgrund einer solchen Wirkung des Chlorpromazins (dessen peripher adrenolytische Wirkung bekannt ist ⁷⁾), wurde den Synapsen der Substantia reticularis von B r o d i e ⁸⁾ ein adrenergischer Charakter beigelegt (nach M. V o g t ⁹⁾ weisen diese Teile des Hirnstammes den höchsten Gehalt an Noradrenalin auf), während wieder andere Autoren, die eine ähnliche Unterdrückung der Weckreaktion durch Scopolamin, Atropin (L o n g o ¹⁰⁾) und ihre Wiederherstellung durch Physostigmin fanden, mit F e l d b e r g ¹¹⁾ zu der Annahme eines cholinergischen Mechanismus neigen.

Indessen müssen nicht nur diese Fragen noch offen bleiben, sondern es zeigte sich auch, daß der obengenannte Wirkungsmechanismus der Ataraktika offenbar kein ausschließliches Vorrecht der Letzteren ist. So wurde von F r e n c h ⁶⁾ sowie von A r d u i n i ¹²⁾ eine Blockierung der Erregungsleitung in der Substantia reticularis auch für Äther, Chloralose und Barbiturate schon zu einem Zeitpunkt festgestellt, wo die klassischen sensorischen Bahnen noch nicht ausgeschaltet sind, und dieser Effekt für die Deutung der Narkose überhaupt in Anspruch genommen. Seither wurde allerdings (E. E. K i n g ¹³⁾) eine weitere Differenzierung zentralwirkender Pharmaka versucht (B o v e t - L o n g o ¹⁴⁾), und z.B. die Wirkung der Interneuronenblocker auf die hirnelektrischen Reizerfolge jenen der Narkotika entgegengesetzt.

Wie man sieht, ist die Lage zur Zeit noch äußerst unübersichtlich, ja verworren. Wenn man bedenkt, daß es gegenwärtig

einfach noch nicht möglich ist, die pharmakologische und neurophysiologische Bedeutung der beschriebenen hirnelektrischen Erscheinungen, wie z.B. der recruiting-reaction, zu erklären ¹⁵⁾, so erscheint es begreiflich, daß ihr Studium nur wenig zu einem besseren Verständnis jener Stoffe beitragen konnte, deren Wirkung bisher höchstens klinisch zu beschreiben ist. In einer der neuesten Übersichten (J u n g 1958 ¹⁶⁾) heißt es deshalb: mehrere neuropharmakologische Symposien und Kongresse der letzten drei Jahre hätten zwar viele neue Tatsachen und noch mehr Spekulationen und Hypothesen gebracht, aber noch keine brauchbare Synthese der zahlreichen Befunde. Das gilt auch für die kaum mehr überblickbaren Ergebnisse, die unter dem Einfluß zentralwirksamer Substanzen in tierexperimentellen Verhaltensstudien an bedingten Reflexen mit täglich neu ersonnenen Methoden gewonnen werden. Wenn neuerdings gefunden wurde, daß zentralwirksame Pharmaka schon im Versuch an Affen verschiedene Effekte hervorrufen, je nachdem ob das Tier erregt, ängstlich, erwartungsvoll oder ermüdet ist ¹⁷⁾, so versteht man, daß auch angeblich spezifische Methoden zur Erfassung tranquilisierender Substanzen häufig enttäuscht haben ¹⁸⁾, so daß sich die Erkenntnis Bahn bricht, man könne "bei der komplizierten Struktur des Gehirns, der erheblichen Variabilität cerebraler Reaktionen und den großen individuellen und artverschiedenen pharmakologischen Wirkungen auch keine einfachen Antworten auf die Fragen zentraler Wirkungen chemischer Stoffe erwarten" (J u n g , S. 1164).

Wenn man etwa sieht, daß in mancher dieser Verhaltensstudien

Luminal eine stärkere Wirkung aufweist als der angeblich klassische Tranquillizer Meprobamat ¹⁹⁾ oder daß die stärkere Wirkung von Reserpin und Chlorpromazin gleichzeitig auch für die Einschränkung der Motorik gilt ¹⁸⁾, versteht man, daß manche dieser Verhaltensforscher zu dem Schluß kommen, es handle sich bei der beobachteten Herabsetzung der erlernten Leistungen um einen etwa der sedativen Wirkung entsprechenden Effekt.

Die zunehmende Skepsis gegenüber der angeblichen Wirkungsspezifität der sogenannten Tranquillizer spiegelt sich bezeichnenderweise am deutlichsten in pharmakologischen Lehr- und Taschenbüchern, deren Verfasser sich unter dem Stichwort Ataraktika zum Teil sehr vorsichtig äußern. So heißt es in der neuesten Auflage eines bekannten Rezept-Taschenbuchs ²⁰⁾: "Nicht bei allen als Tranquillisanten bezeichneten Mitteln ist in therapeutischer Hinsicht ein Unterschied gegenüber Sedativa, bzw. Hypnotika festzustellen; das heißt, in großen Dosen erzeugen auch sie Müdigkeit und Schlaf. In toxikologischer Hinsicht sind sie häufig sogar ungünstiger". Andere Autoren, so M ö l l e r ²⁾ in der neuesten Auflage seines Lehrbuches, halten zwar fest an der üblichen Definition der Ataraktika "geistig Frieden und Ruhe zu vermitteln, ohne eine nennenswerte Schläfrigkeit auszulösen" (Seite 336), aber sie heben den rein empirischen Charakter unserer Kenntnisse und die Problematik klinischer Urteilsbildung in Psychiatrie und Neurosenbehandlung hervor, selbst da, wo diese Ergebnisse auf Placeboversuche gestützt werden.

Unter diesen Umständen, die den Trennungsstrich zwischen "gewöhnlichen" Sedativa und Ataraktika nicht so resolut zu ziehen gestatten, wie es die Hersteller der Letzteren wünschen mögen, scheint es berechtigt, wenn man die Stoffe, denen psychosedative Effekte nachgesagt werden, auch mit Hilfe von Methoden prüft, die sich schon bei der Beurteilung der "gewöhnlichen" Sedativa bewährt haben. Auch da, wo diese Methoden "nur" die motorische Dämpfung zentraler Erregung erfassen (z.B. "Zitterkäfig" nach K o c h m a n n ²¹⁾ oder die Methoden zur Messung der Spontanmotilität nach F o r s t ²⁴⁾, bzw. v. W e r z und V e r l e g e r ³¹⁾), brauchen sie den heute bevorzugt benützten neurophysiologischen Methoden für die Erkennung sedativer Wirkungen nicht nachzustehen, weil eben Zustände seelischer Spannung und Erregung, ja auch der Angst, nie ohne somatisches, d.h. motorisches Äquivalent auftreten.

So war es schon früh naheliegend, etwa die zentrale Coffein-Erregung an ihrer motorischen Auswirkung zu messen. Nach E i c h l e r ²²⁾ hat schon W h i p p l e ²³⁾ eine Methode entwickelt, bei der die Coffein-Wirkung anhand des Tremors gemessen wurde (Einführen eines Stabes in ein enges Loch mit Kontaktzählung). Der Messung dieses Coffeintremors mit einer ähnlichen Methode bedienten sich später v. W e r z und H o m a n n ²⁵⁾ zum Nachweis sedativer Wirkungen am Menschen. Diese Methode zur Messung "beruhigender" Wirkungen auf die Psychomotorik, deren sich später noch andere Autoren bedienten, liegt denn auch der vorliegenden Untersuchung zu Grunde.

Die benützte Methode hat nämlich bei aller Einfachheit den Vorteil, eine quantitative Prüfung am Menschen zu gestatten. Das erscheint aber wesentlich, weil die Wirkungen zentral angreifender Pharmaka in allerhöchstem Maße artabhängig sind, so daß aus Tierversuchen nur mit größtem Vorbehalt Rückschlüsse auf die Wirkung beim Menschen möglich sind.

Mit Hilfe dieser Methode sollten nach dem ursprünglichen Versuchsplan insgesamt 6 Mittel, darunter auch die Ataraktica Meprobamat, Chlorpromazin und Reserpin geprüft werden, und zwar so, daß nach Ausscheidung der ungeeigneten Versuchspersonen je 3 Mittel an einer Gruppe von 5 Versuchspersonen auf ihre Coffein-antagonistische Wirkung untersucht werden sollten.

Bedauerlicherweise stellte sich bei der Auswertung heraus (s.dort), daß aus verschiedenen Gründen gerade die Versuche mit den oben genannten Mitteln nicht verwertbar waren. Es blieben daher für eine Auswertung nur jene Personen übrig, an die zufällig folgende Mittel verabreicht worden waren:

1. Promethazin 25 mg (=Atosil[®] = Phenergan[®])
2. Coffeinum purum 0,1 g
3. Bellergal[®] x) (1 Dragée) + 0,1 g Coffeinum purum
4. Ergaloid[®] xx) (1 Dragée) + 0,1 g Coffeinum purum
5. Placebo (Milchzucker)

Alle diese Mittel wurden, soweit notwendig, pulverisiert und unter Auffüllung durch Milchzucker auf 0,5 g jeweils in einer Oblatenkapsel eingegeben, die nur durch eine Chiffre-Bezeichnung gekennzeichnet war. Der Inhalt der Oblatenkapsel war so weder dem Versuchsleiter bekannt, noch für die Versuchsperson erkennbar. Die auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse werden nach Beschreibung der angewandten Prüfungsmethode auf S. 21 dargestellt.

x) 1 Dragée enthält
0,1 mg Belladonna-Gesamtalkaloide
0,3 mg Ergotamintartrat
20 mg Phenyläthylbarbitursäure

xx) 1 Dragée enthält
0,25 mg Ergotamintartrat
0,075 mg Reserpin
5 mg "Epidosin" = Phenylmethyl-
valeriansäure- β -diäthylamino-
äthylester-brommethyleat

EXPERIMENTELLER TEIL

Beschreibung der Methode

In ein vertikal aufgestelltes Glasrohr von 24 cm Länge und 18 mm Innendurchmesser, das mit einer Millimeterskala versehen ist, soll die davor sitzende Versuchsperson freihändig einen nassen Baumwollfaden von bestimmter Länge ohne Berührung der Rohrwandung so tief als möglich "eintauchen". Durch die Feuchtigkeit des Baumwollfadens haftet dieser im Moment der Berührung sofort an der Glaswand an, und der erreichte Wert wird abgelesen und notiert. Dieser ist abhängig von der Geschicklichkeit, bzw. Übung der Versuchsperson, bei Erreichung des Leistungsplateaus aber nur noch von der Ruhe und Konzentration, bzw. Erregung der Versuchsperson.

Die Aufgabe muß immer so schwierig sein, daß die volle Konzentration der Versuchsperson beansprucht wird. Da bei den durchgeführten Versuchen Länge und Durchmesser des Rohres und die Versuchsanordnung, die im Folgenden beschrieben wird, konstant gehalten wurden, so haben wir den notwendigen Schwierigkeitsgrad der individuellen und durch Übung zunehmenden Geschicklichkeit der Versuchspersonen jeweils durch die gewählte Länge der Baumwollfäden angepaßt. Es wurden, wie auch in der Arbeit von v. W e r z und H o m a n n ²⁵⁾, die Längen 31, 35 und 40 cm benutzt, die sich auch uns als geeignet erwiesen. Um Ermüdung als Fehlerquelle auszuschließen, wurde nach je zwei Eintauchversuchen eine obligatorische Pause von einer Minute

eingelégt. Auch sonst wurde versucht, alle äußeren Einflüsse, die die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen konnten, fernzuhalten, soweit das möglich ist bei Versuchspersonen, die im Berufsleben ständig unberechenbaren psychischen Einflüssen ausgesetzt sind.

Das Glasrohr wurde vor den Versuchspersonen so aufgestellt, daß sich die den Faden haltende Hand in Stirnhöhe befand, wobei dann das untere Ende des Fadens unmittelbar über dem oberen Rand des Glasrohres hing. Der Arm der Versuchsperson war leicht abgewinkelt. Diese konnte so vom oberen Rand des Glasrohres aus nur etwa einen Zentimeter weit in die Öffnung des Rohres hineinblicken, was die Aufgabe wesentlich schwieriger macht, als wenn das Rohr so tief steht, daß man tiefer hineinblicken kann.

Vorperiode

Mit zwanzig freiwilligen Versuchspersonen begannen einige Wochen vor der ersten Tabletteneinnahme die Vorversuche zur Erlernung der Methode. Anfangs wurden mit jedem der drei Baumwollfäden von 31, 35 und 40 cm Länge einmal am Tag je sechs Eintauchversuche gemacht, je Versuch also achtzehn, wie in der Arbeit von v. W e r z und H o m a n n ²⁵⁾. Schon nach 6 - 8 Versuchstagen machten wir indessen folgende Beobachtungen:

1. Es erwies sich als sehr störend, daß die nassen Baumwollfäden nie ganz gerade herunterhingen, sondern sich fast immer

etwas durchbogen, so daß dies oft der Grund für ein Anhaften an der Glaswand war. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, wurde die Versuchsanordnung etwas geändert: statt der Baumwollfäden wurden feingliedrige, sehr schmiegsame Kettchen (Glieddurchmesser 2 mm) von 20, 25 und 30 cm Länge verwendet. Gegenüber den Baumwollfäden mußte die Länge deshalb verkürzt werden, weil das Kettchen wesentlich empfindlicher auf jede geringste Unruhe der Versuchsperson reagiert, und die Aufgabe deshalb bei Längen von 31, 35 und 40 cm zu schwierig gewesen wäre. Da das Kettchen von sich aus nicht wie der nasse Baumwollfaden bei Berührung der Gefäßwand an dieser haften bleibt, wurde sein Ende immer 1,5 cm tief in Traganth-Schleim getaucht, so daß es bei der Berührung der Wand sofort daran haften blieb. Die Verwendung von Kettchen statt der Baumwollfäden hat sich als wesentliche Verbesserung der Methode erwiesen.

2. Von den 20 Versuchspersonen, die in zwei Gruppen von je 10 Versuchspersonen aufgeteilt waren, mußten aus einer Gruppe zunächst fünf ausscheiden: eine, weil sie sich auf einem Auge als sehbehindert erwies, die anderen wegen mangelnder Konzentrationsfähigkeit, die in sehr schwankenden Leistungswerten zum Ausdruck kam. An dieser Stelle soll schon vorweggenommen werden, daß sich nach Beendigung der pharmakologischen Versuche nur fünf Versuchspersonen der einen Versuchsgruppe zur Auswertung als brauchbar erwiesen. Die Leistungen der übrigen fünf Versuchspersonen und auch die der anderen Versuchsgruppe konnten aus verschiedenen Gründen nicht berücksichtigt werden. Für die Auswertung blieben daher zuletzt folgende Versuchspersonen übrig:

A: 23 Jahre, Zahnärztin

D: 26 Jahre, zahnärztliche Sprechstundenhilfe

F: 34 Jahre, Hausfrau

G: 44 Jahre, Studienrat

L: 25 Jahre, Vermessungstechnikerin

Bei Versuchspersonen aus so verschiedenen Berufen und Altersstufen, bzw. so unterschiedlichen Lebensbedingungen sind natürlich die Voraussetzungen nicht so günstig, wie wenn man sie aus einer großen Anzahl gleichaltriger Personen von gleichem Beruf und gleichen Lebensbedingungen auswählen könnte, wie das bei v. W e r z und H o m a n n ²⁵⁾ seinerzeit möglich war, die ihre Versuchspersonen unter der Belegschaft eines großen pharmazeutischen Betriebes aussuchen konnten.

Die Versuchspersonen übten nun mit den Kettchen so lange, bis sich keine weitere Verbesserung der Ergebnisse mehr zeigte, sondern die Werte ziemlich konstant blieben. Dieses Leistungsoptimum war wie in den Versuchen von v. W e r z und H o m a n n ²⁵⁾ nach 12 - 14 Tagen erreicht, so daß die Vorversuche abgeschlossen werden konnten. Nach dieser Vorperiode konnte man nun entscheiden, welche Kettchenlänge für jede Versuchsperson am günstigsten war; sollte doch bei Einwirkung der Präparate noch genügend Spielraum zur Verbesserung, bzw. Verschlechterung der Werte vorhanden sein. So ergab sich für vier Versuchspersonen die Länge 25 Zentimeter und für eine Versuchsperson die Länge von 30 Zentimetern als die individuell günstigste.

Während von den Begründern der Methode die "Leistung" jeder Versuchsperson als Mittelwert aus sechs Eintauchversuchen mit

drei verschiedenen Fadenlängen errechnet wurde, haben wir uns zu zwölf Eintauchversuchen mit nur einer Kettchenlänge entschlossen, weil die Vorversuche bei unseren Versuchspersonen eine viel größere Streuung der Einzelwerte zeigten. Zum Vergleich stellen wir eine Tabelle aus der angeführten Arbeit dem Versuchsergebnis einer meiner Versuchspersonen gegenüber. In beiden Fällen handelt es sich um ungeübte Versuchspersonen.

Tabelle aus der Arbeit von v. W e r z und H o m a n n ²⁵⁾:

Fadenlänge in cm:	31	35	40
"Leistung" in cm:	11,5	8,5	5,5
	15,5	8,0	5,5
	17,0	8,0	9,0
	14,5	7,0	6,0
	11,5	11,5	8,5
	16,5	8,5	7,5
Mittelwert	14,4	8,6	7,0

Tabelle meiner Versuchsperson A:

Fadenlänge in cm:	31	35	40
"Leistung" in cm:	5,0	6,0	1,5
	5,5	1,9	3,9
	4,1	1,6	2,9
	8,9	0,4	1,8
	10,3	12,1	0,6
	1,2	4,5	2,8
Mittelwert	5,8	4,4	2,2

Im Endergebnis erwiesen sich die aus 12 Eintauchversuchen gewonnenen Mittelwerte in allen Reihen als signifikant, was besagt, daß zwölfgliedrige Reihen für unsere Zwecke genügt haben.

Pharmakologische Versuche

An jedem Versuchstag wurde zuerst ein Leerversuch durchgeführt. Danach nahm die Versuchsperson das zu prüfende Mittel vor den Augen des Versuchsleiters ein. Genau 1 und 2 Stunden später folgten die nächsten Leistungsprüfungen, bestehend aus je zwölf "Eintauch"-Versuchen, wie z.B. in dem folgenden Versuch mit Coffein:

Tabelle 1: Versuchsperson D, Coffeinum purum

Kettchenlänge 25 cm

Vor- versuch	V.nach 1 Std.	V.nach 2 Std.
Eintauchtiefe in cm		
24,0	16,4	21,5
21,5	8,5	15,5
11,0	8,7	3,5
19,4	16,7	14,0
18,6	10,1	14,1
24,0	9,5	17,6
24,0	17,3	8,8
23,0	12,5	6,7
18,4	10,1	13,5
24,0	21,1	21,8
10,5	11,4	12,9
20,6	14,8	18,5
	Mittelwert	
20,0	13,1	14,0

An jeder Versuchsperson wurden einschließlich Placebo fünf Mittel geprüft, wobei jedes Mittel insgesamt dreimal eingenommen wurde. Die einzelnen Substanzen wurden in völlig gleichaussehenden Oblatenkapseln verabreicht, die lediglich mit einer Chiffre bezeichnet waren. Die Versuche wurden im sogenannten doppelten Blindversuch durchgeführt, d.h. die Versuchsperson und der Versuchsleiter selber wußten nicht, welche Substanzen jeweils in den Kapseln enthalten waren. Das erfuhr ich erst, nachdem die Versuche ganz abgeschlossen waren.

Statistische Aufbereitung der Versuche

Nach Abschluß sämtlicher Versuche mußte festgestellt werden, ob die erhaltenen Werte auch alle brauchbar für die Auswertung, d.h. statistisch gesichert sind. Bei jeder Versuchsperson ergaben sich je Versuchstag drei Reihen: Vorversuch, Versuch nach 1 und nach 2 Stunden mit je zwölf Gliedern. Für jede zwölfgliedrige Reihe wurde der Mittelwert gebildet; dann wurde die "Standardabweichung des Mittelwerts" - auch der "absolute Fehler" genannt - nach folgender Formel berechnet:

$$\text{absoluter Fehler} = S_{x'} = \sqrt{\frac{\sum (x^2) - x' \cdot \sum (x)}{N(N-1)}}$$

- x' = Mittelwert aus den 12 Eintauchversuchen
 $\sum (x)$ = Summe der Einzeleintauchwerte
 $\sum (x^2)$ = Summe der quadrierten Einzeleintauchwerte
 N = Anzahl der Glieder einer Reihe

Der absolute Fehler ist jene Zahl, die in absolutem Maße (in unserem Fall in Zentimeter-Eintauchtiefe) angibt, in welchem Bereiche beiderseits vom gefundenen Mittelwert der "ideale Mittelwert" mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %, (die für medizinisch-biologische Versuche gefordert wird) angetroffen werden kann. Der "ideale Mittelwert" ergibt sich

aus der Gauß'schen Verteilungskurve; um ihn zu erhalten, müßten unendlich viele Eintauchversuche gemacht werden.

Beispiel (siehe Tabelle 1):

	Vorversuch	nach 1 Std.	nach 2 Std.
Mittelwert:	20,0	13,1	14,0

Die Berechnung ergab einen absoluten Fehler von

$$\pm 1,38 \quad \text{bzw.} \quad \pm 1,24 \quad \text{bzw.} \quad \pm 1,61$$

Ferner wurde der "relative Fehler" berechnet:

$$\text{relativer Fehler} = \frac{\text{absoluter Fehler}}{\text{Mittelwert}} = \frac{Sx'}{x'}$$

Dieser wird in Bruchteilen des Mittelwertes x' ausgedrückt, oder - wenn man mit 100 multipliziert - in Prozenten des Mittelwertes:

$$\frac{100 \cdot Sx'}{x'}$$

Der relative Fehler gibt an, innerhalb welches Bruchteiles, bzw. Prozentsatzes des gefundenen Mittelwertes der "ideale Mittelwert" anzutreffen ist. Aus Werten, die aus dem Integral über der Gauß'schen Verteilungskurve folgen, ergibt sich, daß der relative Fehler bei einer zwölfgliedrigen Reihe und der geforderten Wahrscheinlichkeit von 95% den Wert von 0,45 d.h. 45% des gefundenen Mittelwertes nicht übersteigen darf:

$$\frac{100 \cdot Sx'}{x'} \leq 45 \%$$

Bei dem vorher angeführten Beispiel ergibt sich folgender relative Fehler (siehe eingeklammerte Prozentzahlen):

$$20,0 \pm 1,38 \text{ (7\%)} \quad \text{bzw.} \quad 13,1 \pm 1,24 \text{ (9\%)} \quad \text{bzw.} \quad 14,0 \pm 1,61 \text{ (11\%)}$$

Die Prüfung aller Reihen ergab, daß der relative Fehler meist bei 10% liegt, stets aber unter 45% bleibt. Nachdem so die Signifikanz aller Einzelreihen geprüft worden war, wurden die Mittelwerte von allen Versuchspersonen für jedes Präparat gesondert zusammengefaßt. In diesen Übersichtstabellen wurden nun aus den Mittelwerten der drei Versuchstage für jede Versuchsperson die Gesamtmittelwerte gebildet, die ihre Leistung unter der Wirkung dieses Mittels zeigen (vergleiche als Beispiel Tabelle 2).

Tabelle 2:

Leistungen der 5 Versuchspersonen unter der
Wirkung von Ergaloid plus Coffein

Vp.		Vv.	1 Std.	2 Std.
A	1.Vers.	10,2 $\pm$ 1,02	14,3 $\pm$ 1,89	15,6 $\pm$ 1,37
	2. "	9,2 $\pm$ 0,67	10,3 $\pm$ 1,65	13,6 $\pm$ 1,60
	3. "	15,2 $\pm$ 1,68	19,0 $\pm$ 1,55	15,4 $\pm$ 1,46
	Mittelw.	11,5 $\pm$ 1,12	14,5 $\pm$ 1,70	14,9 $\pm$ 1,48
D	1.Vers.	22,1 $\pm$ 0,87	17,3 $\pm$ 1,79	18,7 $\pm$ 1,48
	2. "	17,7 $\pm$ 1,70	18,7 $\pm$ 1,87	20,4 $\pm$ 1,44
	3. "	20,4 $\pm$ 1,11	19,4 $\pm$ 1,70	21,3 $\pm$ 1,03
	Mittelw.	20,1 $\pm$ 1,23	18,5 $\pm$ 1,79	20,1 $\pm$ 1,32
F	1.Vers.	23,9 $\pm$ 0,21	15,0 $\pm$ 2,42	14,5 $\pm$ 2,21
	2. "	22,1 $\pm$ 1,28	20,3 $\pm$ 1,98	22,2 $\pm$ 1,33
	3. "	21,9 $\pm$ 0,83	21,2 $\pm$ 1,42	17,3 $\pm$ 1,99
	Mittelw.	22,6 $\pm$ 0,77	18,8 $\pm$ 1,94	18,0 $\pm$ 1,84
G	1.Vers.	19,3 $\pm$ 1,44	21,2 $\pm$ 1,18	21,5 $\pm$ 1,29
	2. "	21,1 $\pm$ 1,34	24,0 $\pm$ 0,00	22,7 $\pm$ 0,93
	3. "	19,7 $\pm$ 1,57	18,7 $\pm$ 1,85	17,5 $\pm$ 1,90
	Mittelw.	20,0 $\pm$ 1,45	21,3 $\pm$ 1,01	20,6 $\pm$ 1,37
L	1.Vers.	10,9 $\pm$ 2,12	10,8 $\pm$ 2,62	17,3 $\pm$ 2,19
	2. "	16,2 $\pm$ 2,12	15,3 $\pm$ 2,21	15,6 $\pm$ 1,93
	3. "	20,0 $\pm$ 1,66	21,2 $\pm$ 1,37	21,7 $\pm$ 1,29
	Mittelw.	15,7 $\pm$ 1,97	15,8 $\pm$ 2,07	18,2 $\pm$ 1,80

Anschließend wurden aus diesen Gesamtmittelwerten bei jeder Versuchsperson die Differenzen zwischen Vorversuch und Versuch nach 1 Stunde (Bezeichnung 0/1), zwischen Versuch nach 1 Stunde und Versuch nach 2 Stunden (Bezeichnung 1/2) und zwischen Vorversuch und Versuch nach 2 Stunden (Bezeichnung 0/2) gebildet. Diese Differenzen wurden nun für alle Versuchspersonen gemeinsam, aber getrennt nach Präparaten zusammengefaßt, und dort wieder die Mittelwerte dieser Differenzen gebildet, wie z.B. in den nachfolgenden Tabellen:

Tabelle 3:

Coffeinum purum

Vp.	0/1	1/2	0/2
A	-5,6	-2,4	-8,0
D	-6,9	-0,6	-7,5
F	-3,8	-0,3	-4,1
G	-1,4	+0,6	-0,8
L	-8,0	+0,3	-7,7
Summe	-25,7	-2,4	-28,1
Mittelwert	- 5,14	-0,48	- 5,62

Tabelle 4:

Ergaloid plus Coffein

Vp.	0/1	1/2	0/2
A	+3,0	+0,4	+3,4
D	-1,6	+1,6	0,0
F	-3,8	-0,8	-4,6
G	+1,3	-0,7	+0,6
L	+0,1	+2,4	+2,5
Summe	-1,0	+2,9	+1,9
Mittelwert	-0,20	+0,58	+0,38

Diese Tabellen zeigen somit die Wirkung eines bestimmten Präparates an allen Versuchspersonen, in diesem Fall die Wirkung von Ergaloid plus Coffein, bzw. Coffein allein. Diese Reihen wurden auch wieder einzeln nach der beschriebenen Methode auf Signifikanz geprüft. Daraus ergab sich im angeführten zweiten Beispiel (Tabelle 4) keine signifikante Veränderung, d.h. eine Aufhebung der Coffeinwirkung durch Ergaloid. Im ersten Beispiel (Tabelle 3) zeigte sich, daß zwischen 0/1 und 0/2 eine signifikante Verschlechterung der Werte stattfand, zwischen 1/2 aber keine signifikante Veränderung mehr auftrat.

Die angeführten Beispiele sollen hier nur zur Erläuterung dienen, um zu zeigen in welcher Weise alle verwendeten und genannten Werte statistisch gesichert wurden.

Ergebnisse
=====

Placebo

Als erstes soll das Verhalten der Versuchspersonen gegenüber dem Placebo betrachtet werden, da von diesem die Brauchbarkeit der Ergebnisse überhaupt abhängt. Hier die maßgebliche Tabelle 5:

Placebo

Vp.	0/1	1/2	0/2
A	-3,0	+0,3	-2,7
D	+0,5	+1,6	+2,1
F	-0,8	+0,4	-0,4
G	-0,7	+0,1	-0,6
L	0,0	+0,5	+0,5
Summe	-4,0	+2,9	-1,1
Mittelwert	-0,80	+0,58	-0,22

Es zeigen sich geringfügige Verschlechterungen gegenüber dem Vorversuch, die indessen keine signifikanten Unterschiede darstellen. Das heißt, daß es praktisch wirkungslos war. Die Versuchspersonen sind also keiner suggestiven Beeinflussung unterlegen, bzw. kann man folgern, daß die Veränderungen, die sich nach Einnahme der anderen Mittel gezeigt haben, als reell gelten dürfen. Diese Effekte hätten wir daher auch als Prozentwerte der Placeboversuche ausdrücken können, ohne die Ergebnisse zu ändern.

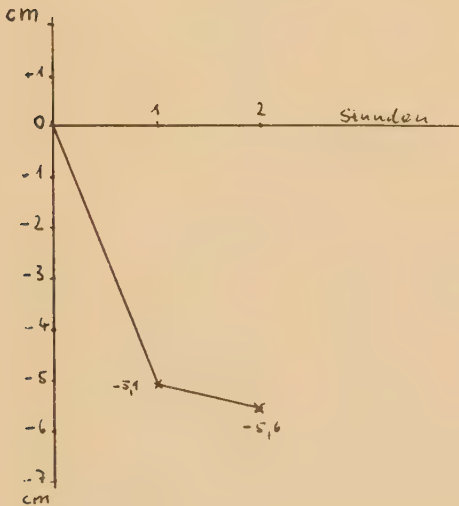
Coffeinum purum

Das Coffein wurde in einer Dosis von 0,1 g verabreicht. Dosen von 0,1 - 0,3 g bewirken nach M ø l l e r ²⁾ "oft einen leichten Tremor", während hohe Dosen zu starkem Tremor, zu Reflexübererregbarkeit und schließlich zu tetanischen Krämpfen führen. Die zentralerregende Wirkung erstreckt sich auf die Hirnrinde, aber auch auf die im Hypothalamus gelegenen sympathischen Zentren, zu denen das Wärmezentrum und Wachhaltezentrum gehören.

Dafür, daß Coffein ein Antagonist gewisser Wirkungen der Ataraktika ist, spricht u.a. die Erfahrung, daß diese bekanntlich gewisse bedingte Reflexe hemmen bzw. auslöschen und die "Lernzeit" verlängern; umgekehrt kann Coffein erloschene, das ist latent gewordene Reflexe im Tierversuch wieder aktualisieren ²⁶⁾ = verfügbar machen, ähnlich wie Pervitin, welches die "Einübung" bedingter Reflexe erleichtert ²⁷⁾. Die folgende Abbildung 1 zeigt, inwieweit die Normalleistung der Versuchspersonen durch 0,1 g Coffeinum purum herabgesetzt wurde:

Abbildung 1

Verschlechterung (= Abnahme) der Leistung
unter Coffeinwirkung
(Mittelwerte aller 5 Versuchspersonen)



Die nun folgende Tabelle zeigt das Versuchsergebnis für alle fünf Coffeinempfindlichen Versuchspersonen:

Tabelle 3

Coffeinum purum

Vp.	0/1	1/2	0/2
A	-5,6	-2,4	-8,0
D	-6,9	-0,6	-7,5
F	-3,8	-0,3	-4,1
G	-1,4	+0,6	-0,8
L	-8,0	+0,3	-7,7
Summe	-25,7	-2,4	-28,1
Mittelwert	- 5,14	-0,48	- 5.62

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß vom Vorversuch (Bezeichnung 0) zum Versuch nach 1 Stunde (Bezeichnung 1), bzw. zum Versuch nach 2 Stunden (Bezeichnung 2) durchwegs eine deutliche Verschlechterung eintritt, z.B. Vp. A. von 0/2 um 8 cm; dagegen nehmen die Werte von der 1. zur 2. Stunde kaum mehr ab, was zeigt, daß das Wirkungsmaximum des Coffeins schon nach der ersten Stunde erreicht war. Die Berechnung zeigt daher auch nur zwischen 0/1 und 0/2 signifikanten Unterschied. Es fällt auf, daß bei Vp. F. eine geringere Abnahme der Leistungen auftritt, als bei Vp. A., D. und L., und bei Vp. G. nur eine ganz unwesentliche. Wie sich herausstellte, waren nur diese beiden wenig ansprechenden Versuchspersonen an den regelmäßigen Genuß von Bohnenkaffee gewöhnt, während die anderen nur gelegentlich eine Tasse trinken.

Zusammenfassend läßt sich jedenfalls sagen, daß 1 und 2 Stunden nach Einnahme des Coffeins eine meist erhebliche Verschlechterung der Werte gefunden wird, die statistisch gesichert ist. Das besagt, daß 0,1 g Coffeinum purum bei vier von fünf Versuchspersonen eine genügend große und lange genug anhaltende "Erregung" setzt, um an ihr die Wirkung "beruhigender" Stoffe messen zu können. Eine Erhöhung der Dosis bei Vp. G. haben wir aus Zeitmangel leider nicht mehr vornehmen können.

Außer dieser Wirkung des Coffeins hat die Berechnung der Einzelreihen noch weitere interessante Aspekte eröffnet. Man sieht nämlich, daß unter der Wirkung des Coffeins nicht nur die Leistung abnimmt, sondern auch die Schwankungsbreite für das Gebiet, in dem sich der wahre Mittelwert befindet, größer wird. In der als Beispiel angeführten Tabelle 6 ist neben dem

absoluten Fehler auch der relative Fehler angeführt, d.h. der Fehler ausgedrückt in Prozenten des Mittelwertes. Das Ansteigen der Werte für den relativen Fehler macht diese Art der Coffeinwirkung besonders anschaulich.

Interessant ist das vor allem deshalb, weil sich zeigt, daß die Zunahme der Streuung nicht unbedingt mit einer Abnahme der Mittelwerte einhergehen muß. Diese Erkenntnis spielt vor allem eine Rolle in Bezug auf die Versuche mit den anderen Präparaten, besonders dem Atosil, das auch in dieser Hinsicht genau die entgegengesetzte Wirkung zeigte.

Tabelle 6: Coffeinum purum

	Vorversuch	V.n.1 Std.	V.n.2 Std.
Vp. A			
1.Vers.	21,4 $\pm$ 1,18 (5%)	16,4 $\pm$ 1,64 (10%)	12,0 $\pm$ 1,49 (12%)
2. "	15,2 $\pm$ 1,34 (8%)	9,8 $\pm$ 1,32 (13%)	10,4 $\pm$ 1,40 (13%)
3. "	17,2 $\pm$ 1,68 (9%)	10,6 $\pm$ 1,67 (15%)	7,3 $\pm$ 1,13 (15%)
Vp. D			
1.Vers.	20,0 $\pm$ 1,32 (6%)	13,1 $\pm$ 1,16 (8%)	14,0 $\pm$ 1,62 (11%)
2. "	19,8 $\pm$ 1,28 (6%)	16,8 $\pm$ 2,01 (11%)	11,8 $\pm$ 2,07 (17%)
3. "	20,5 $\pm$ 0,95 (4%)	9,7 $\pm$ 1,08 (10%)	11,9 $\pm$ 1,31 (11%)
Vp. F			
1.Vers.	19,9 $\pm$ 1,61 (8%)	21,2 $\pm$ 1,90 (8%)	15,3 $\pm$ 2,89 (18%)
2. "	18,3 $\pm$ 1,71 (9%)	16,0 $\pm$ 2,53 (15%)	16,5 $\pm$ 2,14 (12%)
3. "	24,0 $\pm$ 0,0 (0%)	13,5 $\pm$ 2,92 (21%)	18,1 $\pm$ 1,90 (10%)
Vp. G			
1.Vers.	19,7 $\pm$ 1,81 (9%)	19,2 $\pm$ 1,80 (9%)	22,1 $\pm$ 1,31 (5%)
2. "	21,0 $\pm$ 1,69 (8%)	18,2 $\pm$ 1,80 (10%)	18,9 $\pm$ 1,92 (10%)
3. "	21,9 $\pm$ 1,61 (7%)	21,0 $\pm$ 1,16 (5%)	19,2 $\pm$ 1,89 (9%)
Vp. L			
1.Vers.	13,0 $\pm$ 2,06 (15%)	8,2 $\pm$ 1,54 (18%)	11,0 $\pm$ 1,68 (15%)
2. "	18,2 $\pm$ 2,19 (12%)	7,9 $\pm$ 0,93 (11%)	7,9 $\pm$ 1,14 (14%)
3. "	19,0 $\pm$ 1,98 (10%)	10,1 $\pm$ 0,86 (8%)	8,0 $\pm$ 0,75 (9%)

Promethazin PI (Atosil[®], Phenergan[®])

Als nächstes betrachten wir die Werte, die sich bei den Versuchen mit 0,025 g Promethazin allein ergeben haben. Promethazin ist ein zur Gruppe der Phenothiazinderivate gehöriges Antihistaminicum mit zentralsedativer sowohl als anticholinergischer Wirkung, die peripher und zentral (auf den Hirnstamm: G e r n a n d t und S c h m i t e r l ö w ²⁸) 1953) zum Ausdruck kommt. Damit dürfte es auch zusammenhängen, daß seine nächsten Verwandten: das Diäthazin und Proprenamin, die sich nur minimal von ihm unterscheiden, zu den wirksamsten Mitteln gegen Parkinsonismus gehören (M ø l l e r ²), Seite 302), das ist ein Symptomenkomplex, der mit Rigor und Tremor einhergeht und durch Zerstörung bestimmter, im reticulären Apparat liegender Teile des Hirnstamms verursacht wird. Parkinsonartige Symptome können aber auch durch elektrische oder pharmakologische Reize (z.B. große Dosen Chlorpromazin) ausgelöst werden (H i m w i c h und R i n a l d i ²⁹), wie umgekehrt die Folgen solcher Reizung durch Atropin und andere anticholinergische Stoffe aufgehoben werden können (vergleiche Einleitung).

Abbildung 2

Verbesserung der Leistung unter Atosil 0,025 g
(Mittelwerte der fünf Versuchspersonen)

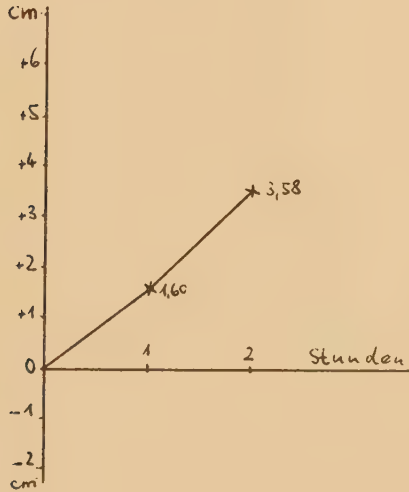


Tabelle 7

Atosil

Vp.	0/1	1/2	0/2
A	+1,4	-1,4	0,0
D	+4,7	+0,8	+5,5
F	-0,8	+3,8	+3,0
G	+2,2	+3,6	+5,8
L	+0,5	+3,1	+3,6
Summe	+8,0	+9,9	+17,9
Mittelwert	+1,60	+1,98	+ 3,58

Betrachten wir zuerst Abbildung 2 und die zugehörige Tabelle 7, die die Mittelwerte der fünf Versuchspersonen unter der Einwirkung von Atosil zeigen, so ergibt sich allgemein eine erhebliche Verbesserung der feinmotorischen Leistung durch Atosil, die Versuchspersonen konnten also mit dem Kettchen wesentlich tiefer in das Rohr tauchen ohne anzustoßen. Zwar sehen wir eine Stunde nach dem Vorversuch nur eine geringe Steigerung der Werte, zwei Stunden danach aber eine wesentliche gegenüber dem Versuch nach einer Stunde und eine erhebliche im Vergleich zum Vorversuch. Wenn man diese Werte wieder auf Signifikanz prüft (siehe Tabelle 7), so ergibt sich von $1/2$ und von $0/2$ ein signifikanter Unterschied, nicht aber von $0/1$, was besagt, daß das Atosil seinen günstigen Einfluß auf die feinmotorische Koordination vor allem in der zweiten Stunde entfaltet. Es mag sogar sein, daß das Wirkungsmaximum noch später erreicht wird. Dies traf jedenfalls für die sedative Atosilwirkung zu, insofern die Versuchspersonen F, G und L unabhängig voneinander bemerkten, daß sie sich nach Einnahme der Tablette E, (das war die Chiffre-Bezeichnung für Atosil im Blindversuch), und zwar 4 - 5 Stunden nachher, zu einer Tageszeit, in der sie normalerweise recht frisch sind, auffallend schläfrig fühlten, so daß sie nur mit Mühe die Augen offenhalten konnten.

Nun interessiert beim Atosil noch besonders die Streuung der Einzelwerte, wie sie im "mittleren Fehler" der Einzelbestimmung (siehe Tabelle 8) zum Ausdruck kommt:

Tabelle 8:

Atosil

	Vorversuch	V.n.1 Std.	V.n.2 Std.
Vp. A			
1.Vers.	12,1 $\pm$ 2,61 (21%)	11,5 $\pm$ 2,44 (21%)	9,8 $\pm$ 2,16 (22%)
2. "	9,7 $\pm$ 1,77 (18%)	13,9 $\pm$ 1,80 (13%)	10,1 $\pm$ 2,08 (20%)
3. "	8,7 $\pm$ 1,83 (21%)	9,4 $\pm$ 2,00 (21%)	10,7 $\pm$ 2,28 (21%)
Vp. D			
1.Vers.	13,5 $\pm$ 1,56 (11%)	18,0 $\pm$ 1,42 (7%)	21,5 $\pm$ 0,75 (3%)
2. "	11,5 $\pm$ 1,93 (16%)	18,6 $\pm$ 1,69 (9%)	17,6 $\pm$ 2,45 (13%)
3. "	15,4 $\pm$ 2,02 (13%)	17,9 $\pm$ 1,63 (9%)	17,8 $\pm$ 1,23 (6%)
Vp. F			
1.Vers.	15,6 $\pm$ 2,18 (14%)	16,8 $\pm$ 2,22 (13%)	17,2 $\pm$ 2,34 (13%)
2. "	17,0 $\pm$ 1,99 (11%)	17,1 $\pm$ 1,61 (9%)	23,2 $\pm$ 0,52 (2%)
3. "	20,3 $\pm$ 2,06 (10%)	16,6 $\pm$ 2,16 (13%)	21,3 $\pm$ 1,60 (7%)
Vp. G			
1.Vers.	14,9 $\pm$ 2,51 (16%)	19,4 $\pm$ 2,41 (12%)	17,0 $\pm$ 2,26 (13%)
2. "	10,7 $\pm$ 2,14 (20%)	10,2 $\pm$ 1,16 (11%)	20,9 $\pm$ 1,43 (6%)
3. "	17,0 $\pm$ 2,14 (12%)	19,7 $\pm$ 2,17 (11%)	22,1 $\pm$ 1,45 (6%)
Vp. L			
1.Vers.	17,6 $\pm$ 2,03 (11%)	11,4 $\pm$ 2,10 (18%)	20,2 $\pm$ 1,82 (9%)
2. "	13,3 $\pm$ 1,90 (14%)	19,4 $\pm$ 1,66 (8%)	20,1 $\pm$ 1,76 (8%)
3. "	14,0 $\pm$ 2,24 (16%)	15,6 $\pm$ 2,05 (13%)	15,4 $\pm$ 1,93 (12%)

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß unter der Atosilwirkung in den meisten Fällen die Streuung vermindert worden ist, oft sehr wesentlich und dies wieder besonders stark in der zweiten Stunde. Dabei zeigt sich, daß auch hier, sowie es umgekehrt beim Coffein der Fall war, eine wesentliche Streuungsabnahme ohne Verbesserung der Eintauchleistung vor sich gehen kann, z.B.

Vp. D

3.Vers.	1.Std.	/	$17,9 \pm 1,63$	(9%)
	2.Std.	/	$17,8 \pm 1,23$	(6%)

Vp. F

2.Vers.	Vv.	/	$17,0 \pm 1,99$	(11%)
	1.Std.	/	$17,1 \pm 1,61$	(9%)

Vp. G

2.Vers.	Vv.	/	$10,7 \pm 2,14$	(20%)
	1.Std.	/	$10,2 \pm 1,16$	(11%)

Zusammenfassend kann zum Atosil gesagt werden, daß es in eindeutiger Weise die feinmotorische Leistung der nicht unter Coffeinwirkung stehenden Versuchspersonen verbessert, also zu einer erheblichen, über die physiologische Norm hinausgehenden Verbesserung der feinmotorischen Koordination führt und gleichzeitig die Streuung der Werte vermindert, was offensichtlich ein anderer Aspekt dieser Leistungsverbesserung ist.

Unsere Ergebnisse stimmen gut überein mit den Befunden von L i e n e r t ³⁰⁾, der die Nachwirkungen verschiedener Hypnotika der Barbitursäurereihe sowie von Atosil mittels verschiedener psychologischer Testverfahren untersuchte und allein vom Atosil eine günstige Beeinflussung auf die geprüfte "grobmotorische Ataxie" und die "feinmotorische Koordination" sah, was er als "vegetativ beruhigende Wirkung" deutete.

Uns scheint die überraschend leistungsverbessernde Wirkung des Atosils eher mit der Antiparkinsonwirkung zusammenzuhängen, die ihm auf Grund seiner dienzephalen und anticholinergischen Wirkung zweifellos zukommt. Dieser Effekt führt offenbar

schon bei normalen Versuchspersonen zu einer günstigen Beeinflussung des in ihrem Fall "physiologischen" Tremors. Es ist danach gut verständlich, daß es erst recht störende = erregende = tremorverstärkende Effekte vom Hirnstamm abschirmt, wie es nach Aussage ihres hirnelektrischen Verhaltens offensichtlich alle zentral-anticholinergischen Stoffe tun (vergl. Einleitung).

Kombinationen von Beruhigungsmitteln plus Coffein

Die vorhergehenden Abschnitte haben gezeigt, wie die Versuchspersonen einerseits auf Coffein, andererseits auf das reine zentralsedativ wirkende Atosil reagiert haben. Nun sollen die Werte folgen, die sich nach Einnahme der Kombinationen von Coffein plus Beruhigungsmitteln ergeben haben. Dabei sollte sich zeigen, ob eine durch Coffein ausgelöste Erregung durch Ergaloid[®] oder Bellergal[®] gedämpft werden kann, und ob sich gegebenenfalls die beiden Präparate voneinander in der Wirkung unterscheiden.

1) Ergaloid plus Coffein

Ein Dragée Ergaloid plus 0,1 g Coffeinum purum wurden zusammen in einer Oblatenkapsel verabreicht. Die folgende Tabelle zeigt die Reaktion der Versuchspersonen im Vergleich zum Tagesnormalversuch.

Tabelle 4:

Ergaloid plus Coffein

Vp.	0/1	1/2	0/2
A	+3,0	+0,4	+3,4
D	-1,6	+1,6	0,0
F	-3,8	-0,8	-4,6
G	+1,3	-0,7	+0,6
L	+0,1	+2,4	+2,5
Summe	-1,0	+2,9	+1,9
Mittelwert	-0,20	+0,58	+0,38

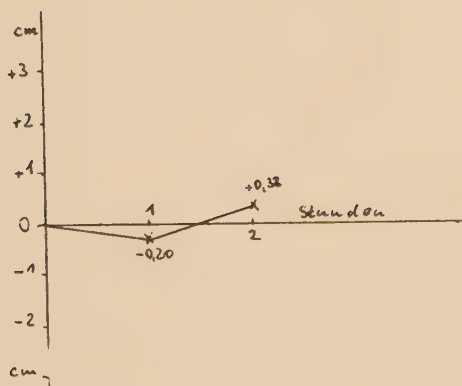
Es ergeben sich ein und zwei Stunden nach der Tabletten-einnahme im Vergleich zum Vorversuch so minimale Unterschiede, daß sie praktisch ohne Bedeutung sind. Dies beweist auch die Berechnung auf statistische Gesichertheit der Unterschiede. Die Werte sind nicht signifikant unterschieden von denen des Vorversuches, was besagt, daß das Ergaloid die durch das Coffein sonst hervorgerufene Erregung hier praktisch aufgehoben hat.

Wenn man nun, wie bei den vorher besprochenen Präparaten, untersucht, um wieviel die Streuung der Eintauchwerte zu- bzw. abgenommen hat, so sieht man eine Stunde nach Einnahme des Mittels fast durchwegs eine Vermehrung der Streuung, zwei Stunden danach aber fast überall eine Verminderung. Das besagt, daß nach einer Stunde diese Wirkung des Coffeins durch das Beruhigungsmittel noch nicht ganz aufgehoben ist, sondern erst nach 2 Stunden.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß sich die Wirkung von 0,1 g Coffein und 1 Dragée Ergaloid gegenseitig aufhebt.

Abbildung 3

Aufhebung der Coffeinwirkung
durch Ergaloid®
(Mittelwerte aller 5 Vpp.)



2) Bellergal plus Coffein

Von diesem Präparat wurde wieder die therapeutische Einzeldosis, das ist ein Dragée mit 0,1 g Coffeinum purum kombiniert. Betrachten wir auch hier gleich die Übersichtstabelle.

Tabelle 9:

Bellergal plus Coffein

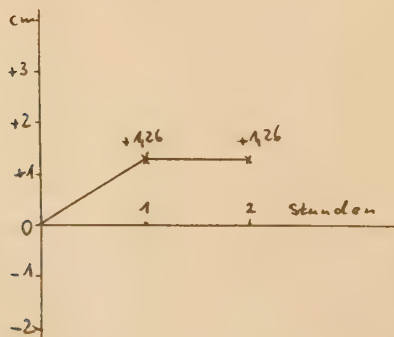
Vp.	0/1	1/2	0/2
A	-2,2	+0,3	-1,9
D	+4,1	-2,0	+2,1
F	+0,6	-1,1	-0,5
G	+4,0	-0,7	+3,3
L	-0,2	+3,5	+3,3
Summe	+6,3	0,0	+6,3
Mittelwerte	+1,26	0,0	+1,26

Sie zeigt als erstes, daß trotz des Coffeins eine kleine Verbesserung der Eintauchtiefen eintritt, und zwar ein und zwei Stunden nach der Tabletteneinnahme in der gleichen Höhe. Das Bellergal scheint also seine Wirkung rasch zu entfalten und diese hält dann auch an. Diese kleine Verbesserung zeigt aber keinen signifikanten Unterschied zum Vorversuch, so daß ihr statistisch keine Bedeutung zukommt. Im Ergebnis besagt das gleichfalls eine Aufhebung der Coffein-Erregung durch das Bellergal.

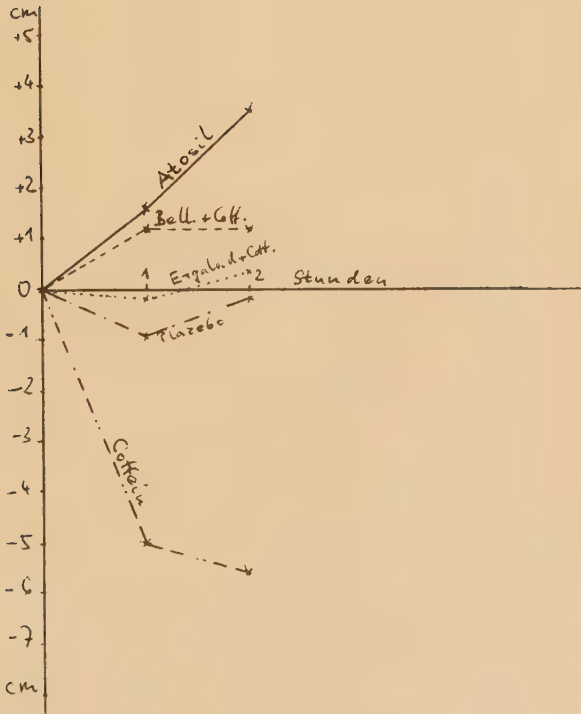
Auch hier wurde wieder das Verhalten der Einzeleintauchwerte in Bezug auf Streuung nachgeprüft: in zwei Drittel der Fälle nimmt die Streuung nach einer Stunde (oft sogar wesentlich) ab, um dann meist nach zwei Stunden wieder zuzunehmen, dies oft etwas über das Ergebnis des Vorversuches hinaus. Im großen und ganzen überwiegt hier aber die Abnahme der Streuung ein wenig. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß 1 Dragée Bellergal die Wirkung von 0,1 g Coffein aufhebt.

Abbildung 4

Aufhebung der Coffeinwirkung
durch Bellergal (R)
(Mittelwerte aller 5 Vpp.)



Graphische Darstellung der Gesamtergebnisse



ZUSAMMENFASSUNG

1. Arzneimittel, die Angst und Erregung beseitigen ohne hypnotisch zu wirken, wären auch für die Zahnheilkunde von hohem praktischem Interesse. Im Hinblick darauf wird die Problematik der sogenannten Ataraktika anhand der Literatur besprochen. Eine klare Abgrenzung von anderen Sedativa erscheint auf Grund der bisherigen tierexperimentellen, bzw. neurophysiologischen Bemühungen noch nicht gelungen.
2. Mittels eines bekannten Verfahrens, dem die Beeinträchtigung des feinmotorischen Koordinationsvermögens durch Coffein zugrundeliegt, wurden zwei zusammengesetzte "vegetative" Sedativa (Bellergal[®], Ergaloid[®]) im Versuch am Menschen daraufhin geprüft, wie weit sie imstande sind, die erregende Coffeinwirkung zu verhindern. Außerdem wurde das Antihistaminicum Atosil[®] für sich allein auf Beeinflussung der Feinmotorik geprüft.
3. Während die Kombinationspräparate Bellergal[®] und Ergaloid[®] in therapeutischer Dosis von je 1 Dragée den Effekt von 0,1 g Coffein gerade aufhoben (0,1 g Coffein plus 1 Dragée der Mittel gleichen i. d. Wirkung dem Placebo), führte das Atosil[®] schon für sich allein zu einer ausgeprägten und signifikanten Förderung der feinmotorischen Koordination über die normale Leistung hinaus, einem Ergebnis, das wir auf eine Anti-Parkinson-Wirkung des Mittels zurückführen möchten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) F a b i n g , H.: Neurology 5, 319 (1955)
- 2.) M ö l l e r , K.O.: Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie - Basel / Stuttgart 1958
- 3.) N o r t o n , S.: Psychotropic drugs. Amsterdam 1957
- 4.) M a g o u n , H.W.: Physiol.Rev. 30, 459 (1950)
The Harvey Lectures.
Acad.Press New York 1953
- 5.) M o r u z z i , G.: Medicina 2, 577 (1952)
- 6.) F r e n c h , J.D.: AMA Arch.Neurol. and Psychiat. 69, 505
et al. (1953) u. 69, 519 (1953)
- 7.) D e m a a r : J. Pharmacol. 124, 77 (1958)
u. Mitarbeiter
- 8.) B r o d i e , B.B.: Ann. N.Y.Acad.Sci. 66, 631 (1957)
u. S h o r e , P.A.:
- 9.) V o g t , M.: Brit.med.Bull. 13, 166 (1957)
- 10.) L o n g o , V.G.: J.Pharmacol. 111, 349 (1954)
- 11.) F e l d b e r g , W.: Hypothese der Rolle des ACH im ZNS.
Pharm.Rev. 6, 85 (1954)
- 12.) A r d u i n i , A. und Effect of drugs et metabolic alterati-
A r d u i n i , M.G.: ons on brain stem arousal mechanism.
J. Pharmacol. 110, 76 (1954)
- 13.) K i n g , E.E.: Differential action of anesthetics and
interneuron depressants upon EEG arou-
sal and recruitment responses.
J. Pharmacol. 116, 404 (1956)
- 14.) B o v e t , D. und Pharmacol. de la subst. réticulée du
L o n g o , V.G.: tronc cérébral. XX. Internat. Physiol.
Congr. Bruxelles 1956, Abstr. 1, 306
- 15.) W i r t h , W. und Elektrencephalographische Untersuchun-
H o f f m e i s t e r , F.: gen mit Phenothiazin-Derivaten.
Arch.exp.Path.u.Pharm.236, 103 (1959)
- 16.) J u n g , R.: Klin.Wschr. 36, 1153-1167 (1958)

- 17.) Masserman, J.: Experimental psychopharmacology and behavioral relativity. I. Internat. Meet. of Neuro-Psychopharmakol., Rom 1958, 8.-13.Sept.
- 18.) Klupp, H. und Kieser, W.: Zur Testung von Tranquilizern an bedingten Reflexen von Ratten. Arch.exp.Path.u.Pharm. 236, 97 (1959)
- 19.) Kreiskott, H. u. Vater, W.: Verhaltensstudien am Goldhamster unter dem Einfluß zentral wirksamer Substanzen. Arch.exp.Path.u.Pharm. 236, 100 (1959)
- 20.) Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. Verlag Thieme Stuttgart 1958, S. 271
- 21.) Kochmann, M. und Kunz, H.: Arch.exp.Path.u.Pharm. 181, 421 (1936)
- 22.) Eichler, O.: Kaffee und Coffein. Verlag Springer Berlin 1938
- 23.) Whipple: siehe Eichler ²²⁾, S. 28 (beim erwähnten Whipple keine Literaturangabe)
- vergl. Schulte: Der Einfluß des Kaffees auf Körper und Geist. Dresden 1959 (Schulte verwendete ein ähnliches Gerät zur Tremormessung wie Whipple)
- 24.) Forst, A.W.: Arch.exp.Path.u.Pharm. 189, 288 (1938)
" " Arch.exp.Path.u.Pharm. 190, 231 (1938)
- 25.) v. Werz, R. und Homann, G.: Über die Prüfung von Beruhigungsmitteln am Menschen. Arch.exp.Path.u.Pharm. 193, 272 (1939)
- 26.) Missgeld, G. und Hecht, K.: Ein neuer Test zur Messung zentral wirksamer Pharmaka. Arch.exp.Path.u.Pharm. 236, 95 (1959)
- 27.) Kiewewetter, R. Arch.exp.Path.u.Pharm. 236, 112 (1959)
und Müller, M.:
- 28.) Gernandt, B. und Brit.J.Pharmacol. 8, 181 (1953)
Schmiterlöw, C.:
- 29.) Himwich, H.E. und Yale J. Biol.Med. 28, 308 (1956)
Rinaldi, F.:
- 30.) Lienert, G.A.: Die Mediz. 45, 1608 - 1614 (1956)
- 31.) v. Werz, R. und Arch.exp.Path.u.Pharm. 192, 292 (1939)
Verleger, R.:

LEBENS LAUF

Am 4. August 1935 wurde ich als zweites Kind des Zahnarztes Dr. med. dent. Josef Obmann und seiner Frau Elisabeth, geb. Drexel, in Cham/Opf. geboren.

Nach vier Jahren Volksschule trat ich im Januar 1946 in die Oberrealschule in Cham ein. Dort legte ich im Juni 1953 die Reifeprüfung ab. Vom Wintersemester 1953/54 bis zum Sommersemester 1957 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Zahnheilkunde.

Am 5. Februar 1958 habe ich dort die zahnärztliche Prüfung bestanden.

Seither bin ich als zahnärztliche Assistentin tätig.

Herrn Professor Dr. R. von W e r z bin ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Außerdem danke ich der pharmazeutischen Abteilung der Kali-Chemie (Hannover) für die Medikamente, die sie mir für die Versuche kostenlos zur Verfügung stellte und besonders ihrem Mitarbeiter Herrn Dr. R. B o j a n o v s k y , der mich liebenswürdigerweise bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse beriet.

